

⑯ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑯ Offenlegungsschrift
⑯ DE 42 00 259 A 1

⑯ Int. Cl. 5:
C 07 C 271/28
C 07 C 275/40
C 07 C 233/43
A 61 K 31/165
A 61 K 31/27
A 61 K 31/17

⑯ Anmelder:
Asta Medica AG, 6000 Frankfurt, DE

⑯ Erfinder:
Dieter, Hans-Reinhold, Dr., 6100 Darmstadt, DE;
Engel, Jürgen, Prof., 8755 Alzenau, DE; Kutscher,
Bernhard, Dr., 6457 Maintal, DE; Polymeropoulos,
Emmanuel, Dr., 6000 Frankfurt, DE; Szelenyi, Stefan,
Prof., 8501 Schwaig, DE; Nickel, Bernd, Dr., 6109
Mühlthal, DE

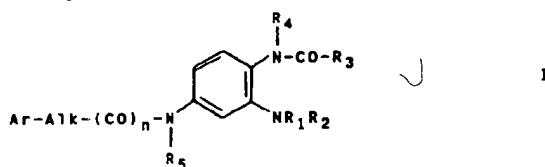
⑯ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit
in Betracht zu ziehende Druckschriften:

DE 39 17 113 A1
EP 04 24 194 A1
EP 4 52 908 A2

Chemical Abstracts Vol.114, 1991, Ref. 217953v;

⑯ Neue 1,2,4-Triaminobenzol-Derivate und Verfahren zu deren Herstellung

⑯ Pharmakologisch wirksame 1,2,4-Triaminobenzol-Derivate
der allgemeinen Formel



-CON(C₁-C₆-Alkyl)₂, -CONHAr, -NH-C(=O)-C₁-C₆-Alkyl, -NHCO-Ar, NHCO-C₁-C₆-Alkoxy, -NH-CO-OAr, -NHCO-NH₂, -NHCO-N(C₁-C₆-Alkyl)₂, -NHCO-NHAr, -NH-SO₂-C₁-C₆-Alkyl, -NH-SO₂Ar, ...

worin die Symbole R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, Ar und Alk die folgenden Bedeutungen haben:

R₁: Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkanoyl oder der Rest Ar;

R₂: Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl;

R₃: C₁-C₆-Alkoxy, NH₂, C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Dialkylamino, Amino, welches durch den Rest Ar substituiert ist, C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkinyl, der Rest Ar oder der Rest ArO;

R₄: Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl oder der Rest Ar;

R₅: Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl oder der Rest Ar;

Alk: Eine gerade oder verzweigte Alkylengruppe mit 1-9 C-Atomen, die auch durch den Rest Ar substituiert sein kann;

Ar: Phenylrest, der durch die Reste R₆, R₇ und/oder R₈ substituiert ist, wobei diese Reste R₆, R₇ und R₈ gleich oder verschieden sind und C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, C₂-C₆-Alkanoyloxy, Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Halogenalkyl, -CN, -NH₂, -NH-C₁-C₆-Alkyl, -N(C₁-C₆-Alkyl)₂, -CO₂H, -CO-C₁-C₆-Alkyl, -CO-O-C₁-C₆-Alkyl, -COAR, -CO-OAr, -CONH₂, -CONH-C₁-C₆-Alkyl,

DE 42 00 259 A 1

Beschreibung

In der Zeitschrift Chemiker Zeitung 103 (1979) wird auf Seite 6/13 die Herstellung des 1-Amino-2-carbethoxyamino-6-(2,4,6-trimethyl)-benzyl-amino)-pyridins beziehungsweise dessen Hydrochlorids (Verbindung 81) beschrieben. Es finden sich in dieser Stelle keinerlei Angaben über eine pharmakologische Wirkung dieser Verbindung.

Die Erfindung betrifft die durch die Patentansprüche definierten Gegenstände.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind pharmakologisch wirksam. Insbesondere besitzen die erfindungsgemäßen Verbindungen antikonvulsive, antipyretische und muskelrelaxierende Wirkungen. Darüber hinaus besitzen sie auch eine spezifische periphere analgetische Wirkung.

Der Erfindung liegt also die Aufgabe zugrunde, Verbindungen mit günstigen pharmakologischen Eigenschaften zur Verfügung zu stellen, die beispielsweise als antiepileptische, muskelrelaxierende, fiebersenkende sowie peripher analgetisch wirkende Arzneimittel verwertbar sind. Die folgenden Erläuterungen stellen wichtige beispielhafte Angaben dar:

Die in der Formel I vorkommenden Alkylgruppen, Halogenalkylgruppen, Alkenylgruppen, Alkinylgruppen, Alkoxygruppen, Alkylaminogruppen, Alkanoylaminogruppen, Alkanoyloxygruppen beziehungsweise ganz allgemein Alkanoylgruppen können gerade oder verzweigt sein. Dasselbe gilt auch für Alkyl- und Alkyloxygruppen (= Alkoxygruppen), falls diese Bestandteil anderer zusammengesetzter Gruppen sind (zum Beispiel in Form einer Monoalkyl- oder Dialkylaminogruppe, Alkanoylaminogruppe, Alkoxy carbonylaminogruppe, Carbalkoxygruppe, Alkylcarbonylgruppe und analoge Gruppen. Bei der C₃—C₇-Cycloalkylgruppe handelt es sich vorzugsweise um Cyclopentyl oder Cyclohexyl. C₂—C₆-Alkenyl bedeutet vorzugsweise Allyl. C₂—C₆-Alkinyl bedeutet vorzugsweise Propargyl.

Bei den Halogenatomen handelt es sich um Chlor, Brom oder Fluor, insbesondere Chlor und Fluor. Die Alkyl- und Alkoxygruppen als solche oder als Bestandteil von anderen zusammengesetzten Gruppen bestehen insbesondere aus 1—4 C-Atomen, vorzugsweise 1 oder 2 C-Atomen. Alkanoylgruppen, wie zum Beispiel Alkanoylaminogruppen oder Alkanoyloxygruppen bestehen insbesondere aus 2—4, vorzugsweise 2-3 C-Atomen. Alk besteht insbesondere aus 1-3, vorzugsweise 1 oder 2 C-Atomen.

Besonders günstige Eigenschaften haben solche Verbindungen der Formel I, worin R₁ Wasserstoff, C₁—C₆-Alkyl oder C₂—C₆-Alkanoyl, R₂ Wasserstoff oder C₁—C₆-Alkyl, R₄ und R₅ Wasserstoff, R₃ C₁—C₆-Alkoxy, die Alkylengruppe Alk direkt an das Stickstoffatom gebunden ist (n=0) und CH₂ bedeutet und Ar ein Halogenphenylrest vorzugsweise Fluor-phenyl (zum Beispiel 4-Fluor-phenyl) oder ein Trifluormethylrest (zum Beispiel 4-Trifluormethyl-phenyl) darstellt.

Diejenigen Verbindungen der Formel I, die asymmetrische Kohlenstoffatome enthalten und in der Regel als Razemate anfallen, können in an sich bekannter Weise beispielsweise mit Hilfe einer optisch aktiven Säure in die optisch aktiven Isomeren gespalten werden. Es ist aber auch möglich, von vornherein eine optisch aktive Ausgangssubstanz einzusetzen, wobei dann als Endprodukt eine entsprechende optisch aktive beziehungsweise diastereomere Form erhalten wird. Die vorliegende Erfindung umfaßt also auch die D- und L-Form wie auch die DL-Mischung für den Fall, daß in der Verbindung der Formel I ein asymmetrisches C-Atom vorkommt und für den Fall von 2 und mehr asymmetrischen C-Atomen ebenso die entsprechenden diastereomeren Formen.

Je nach den Verfahrensbedingungen und Ausgangsstoffen erhält man die Endstoffe der Formel I in freier Form oder in Form ihrer Salze. Die Salze der Endstoffe können in an sich bekannter Weise, beispielsweise mit Alkali oder Ionenaustauschern wieder in die Basen übergeführt werden. Von den letzteren lassen sich durch Umsetzung mit organischen oder anorganischen Säuren, insbesondere solchen, die zur Bildung von therapeutisch verwendbaren Salzen geeignet sind, Salze gewinnen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind zur Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen geeignet. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen beziehungsweise Medikamente können eine oder mehrere der erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten. Zur Herstellung der pharmazeutischen Zubereitungen können die üblichen Träger- und Hilfsstoffe verwendet werden.

Zu dem Verfahren a) (Reduktion der Nitrogruppe)

Für die Reduktion entsprechend dem Verfahren a) hat sich als besonders geeignet die katalytische Hydrierung erwiesen. Als Katalysatoren kommen zum Beispiel in Frage: Raney-Nickel, Edelmetalle wie Palladium und Platin sowie Verbindungen davon, mit und ohne Träger, wie beispielsweise Bariumsulfat, Calciumsulfat und so weiter. Es empfiehlt sich, die Hydrierung der Nitrogruppe bei Temperaturen zwischen 20 und 100°C und einem Druck von ungefähr 1 bis 70 bar in einem Lösungsmittel vorzunehmen. Als Lösungsmittel eignen sich beispielsweise C₁—C₄-Alkanole, C₂—C₄-Diole und deren Niederalkylether, cyclische Ether wie Dioxan, Tetrahydrofuran, Methoxy-ethanol, Wasser, aromatische Kohlenwasserstoffe (Benzol, Toluole, Xylole) sowie Gemische dieser Mittel. Für die anschließende Isolierung der reduzierten Verbindungen kann es in manchen Fällen von Vorteil sein, wenn zu Beginn dem zu hydrierenden Gemisch Trockenmittel, wie wasserfreies Natrium- oder Magnesiumsulfat zugesetzt werden.

Die Reduktion kann aber auch mit nascierendem Wasserstoff beispielsweise Zink/Salzsäure, Zinn/Salzsäure, Eisen/Salzsäure oder mit Salzen des Schwefelwasserstoffs in Alkohol/Wasser bei etwa 70 bis etwa 120°C oder mit aktiviertem Aluminium in wasserhaltigem Äther bei 20 bis 40°C oder mit ZinnII-Chlorid/Salzsäure oder mit Ammoniumformiat durchgeführt werden. Falls eine Ausgangsverbindung eingesetzt wird, die eine Oxogruppe enthält (zum Beispiel Alkylcarbonyl) kann es zweckmäßig sein, diese Oxogruppe durch übliche Acetalbildung (zum Beispiel in Form des Ethylenacetals) zu schützen. Dies gilt insbesondere für die katalytische Hydrierung.

Das so erhaltene Reaktionsprodukt wird zweckmäßig sofort in der anfallenden Reaktionsmischung mit einer

Verbindung umgesetzt, die geeignet ist, ein Wasserstoffatom der durch die Reduktion erhaltenen Aminogruppe durch die Gruppe $-\text{COR}_3$ zu ersetzen, ohne daß die reduzierte Verbindung isoliert werden muß. Insbesondere gilt dies für den Fall der katalytischen Hydrierung. Selbstverständlich kann die durch Reduktion der Nitrogruppe erhaltene Verbindung auch isoliert werden und dann die $-\text{COR}_3$ -Gruppe eingeführt werden. Die Einführung der $-\text{COR}_3$ -Gruppe kann in der hierfür üblichen Weise mit den hierfür üblichen Reagenzien insbesondere Halogeniden der Formel $\text{Hal}-\text{COR}_3$ ($\text{Hal}=\text{Cl}, \text{Br}, \text{J}$) erfolgen. Beispiele für solche Reagenzien sind: Halogenameisensäure- C_1-C_6 -alkylester (zum Beispiel Ethylester wie Chlor, Brom- oder Jodameisensäureethylester), -phenylester oder $\text{Hal}-\text{CO}-\text{OAr}$. Falls R_3 eine C_1-C_6 -Alkylgruppe ist, kommen als Acylierungsmittel zum Beispiel die Halogenide (Chloride, Bromide, Jodide) oder Anhydride von C_1-C_6 -Alkancarbonsäuren, C_2-C_6 -Alkencarbonsäuren, C_2-C_6 -Alkincarbonsäuren oder Säuren der Formel ArCO_2H in Frage. Weiterhin kommen als Acylierungsmittel Halogenide der folgenden Formel $\text{Hal}-\text{CO}-\text{NH}_2$, $\text{Hal}-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_1-\text{C}_6$ -Alkyl, $\text{Hal}-\text{CO}-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{-Alkyl})_2$, $\text{Hal}-\text{CO}-\text{NHArc}$ in Frage, wenn der Rest R_3 eine der angegebenen Aminofunktionen hat.

Letztere Verbindungen können aber auch in hierfür üblicher Weise aus Verbindungen der Formel I, worin R_3 C_1-C_6 -Alkoxy oder Phenoxy ist durch Umsetzung mit Ammoniak, C_1-C_6 -Alkylaminen, C_1-C_6 -Dialkylaminen oder Aminen $\text{NH}_2\text{-Ar}$ erhalten werden.

Diese Umsetzungen erfolgen vorzugsweise unter Druck (10–50 bar) bei Temperaturen zwischen 0 bis 220°C vorzugsweise 100 bis 200°C in einem inerten Lösungs- oder Dispergiermittel. Als solche Mittel kommen zum Beispiel in Frage: niedere aliphatische Alkohole (1–6 C-Atome wie Propanol, Isopropanol, Butanol, Methoxyethanol), niedere aliphatische Ether (Diethylether, Diisopropylether), aromatische Kohlenwasserstoffe (Benzol, Toluol, Xylool), cyclische Ether (Dioxan, Tetrahydrofuran), Ester von niederen aliphatischen Carbonsäuren mit niederen aliphatischen Alkoholen, Amide und N-alkyl-substituierte Amide von aliphatischen C_1-C_4 -Carbonsäuren (Dimethylformamid, Dimethylacetamid), C_1-C_6 -Dialkylsulfone (Dimethylsulfon, Tetramethylsulfon), C_1-C_6 -Dialkylsulfoxide (Dimethylsulfoxid) sowie weitere aprotische Mittel wie N-Methylpyrrolidon, Tetramethylharnstoff, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Acetonitril sowie Gemische dieser Mittel. Gegebenenfalls kann diese Acylierung auch ohne die Verwendung eines Lösungs- beziehungsweise Dispergierungsmittels erfolgen. Ohne ein solches Mittel erfolgt die Reaktion beispielsweise zwischen 0 und 200°C vorzugsweise zwischen 100 und 200°C.

Da die freien Amine der Formel I, worin die Gruppe $-\text{COR}_3$ Wasserstoff ist, sauerstoffempfindlich sind, wird zweckmäßig unter Stickstoffatmosphäre gearbeitet.

Im allgemeinen werden die Reaktionskomponenten in molaren Mengen umgesetzt. Gegebenenfalls kann es jedoch zweckmäßig sein, eine Reaktionskomponente in leichtem Überschuß einzusetzen. Gegebenenfalls wird die Umsetzung im Gegenwart von basischen beziehungsweise stärebindenden Mitteln durchgeführt.

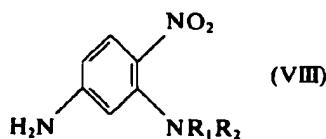
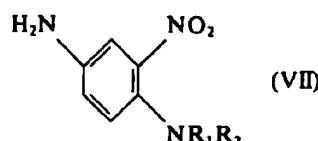
Als derartige Mittel kommen zum Beispiel in Frage: anorganische Kondensationsmittel wie Ammoniak, Alkali- oder Erdalkalihydroxide, Alkali- oder Erdalkalcarbonate oder organische Basen wie Pyridin, tertiäre Amine (Triethylamin), Piperidin, Alkalialkoholate, Alkaliacetate oder auch Triethylphosphat. Bei den Alkalimetallen handelt es sich insbesondere um Natrium oder Kalium. Es kann auch unter Phasen-Transfer-Bedingungen (das heißt unter Zusatz eines oder mehrerer langkettiger Amine wie einem Benzyltributylammonium-halogenid, einem Tetrabutyl-ammonium-halogenid oder Benzyltriphenyl-phosphoniumchlorid) gearbeitet werden.

Insbesondere, wenn Halogenameisensäureester beziehungsweise Halogenameisensäure-Derivate eingesetzt werden, werden als basische Kondensationsmittel tertiäre Amine, Alkalihydroxide, Alkaliacetate oder Alkalihydrogencarbonate verwendet.

Die zusätzlich vorhandenen Aminogruppen können zum Beispiel eine übliche Amino-Schutzgruppe enthalten. Solche Schutzgruppen können nach Beendigung der Reaktion solvolytisch oder hydrierend gespalten werden.

Ausgangsstoffe der allgemeinen Formel II beziehungsweise III können beispielsweise wie folgt erhalten werden.

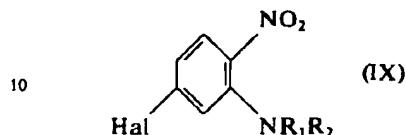
1. Durch Umsetzung einer Verbindung der Formel VII oder VIII



mit einem Aldehyd $\text{Ar}\text{-Alk}'\text{-CHO}$, wobei Alk die angegebenen Bedeutungen hat und Alk' eine gerade oder verzweigte entsprechende Alkylengruppe mit 0–8 C-Atomen ist, Reduktion der erhaltenen Schiff'schen Base in der hierfür üblichen Weise und gegebenenfalls Einführung der Reste R_1 , R_2 und R_3 .

2. Durch Acylierung von Verbindungen der Formel VII oder VIII mit einer Verbindung Ar-Alk-COHal, wobei Ar und Alk die angegebenen Bedeutungen haben und Hal Chlor, Brom oder Jod bedeutet und gegebenenfalls Einführung der Reste R₁, R₂ und R₅.

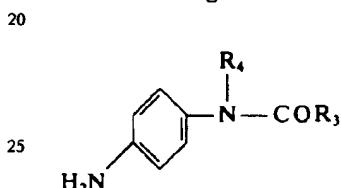
Weiterhin können Ausgangsstoffe der Formel II, worin n = 0 ist (CO entfällt), erhalten werden durch Umsetzung einer Verbindung der Formel IX



15

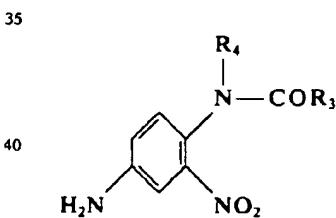
worin Hal Fluor, Chlor oder Brom bedeutet mit einem Amin der Formel Ar-Alk-NH₂, worin Ar und Alk die angegebenen Bedeutungen haben, zweckmäßig in Gegenwart eines basischen Stoffes (tertiäres Amin) und gegebenenfalls anschließende Einführung der Reste R₁, R₂ und R₅.

Ausgangsstoffe der Formel III können beispielsweise auch wie folgt erhalten werden:
Eine Verbindung der Formel



30

wird in üblicher Weise mit Phthalsäureanhydrid (beispielsweise in Eisessig bei 90°C umgesetzt, das erhaltene Reaktionsprodukt, bei dem die 4ständige freie Aminogruppe nur durch den Phthalylrest geschützt ist, wird nun in bekannter Weise in 3-Stellung zur Phthalylgruppe nitriert (zum Beispiel mit rauchender Salpetersäure in Eisessig bei 90–100°C). Anschließend wird der Phthalylrest in bekannter Weise (zum Beispiel mit Hydrozinkhydrat) in einem inerten Mittel wie 1,2-Dimethoxyethan abgespalten und man erhält die Verbindung der Formel



45

In dieser Verbindung können nun in die freie Aminogruppe nacheinander die Reste Ar-Alk-(CO)_n- und R₅ in hierfür üblicher Weise (zum Beispiel wie unter Verfahren b angegeben) eingeführt werden und gegebenenfalls der Rest -COR₃ in bekannter Weise abgespalten werden (Ersatz von -COR₃ durch Wasserstoff).

Die zuvor beschriebenen Umsetzungen zur Herstellung der Ausgangsstoffe werden in der üblichen Weise wie bei Beispiel 1 beschrieben ist beziehungsweise analog hierzu vorgenommen. Die Einführung der Reste R₁, R₂ und R₅ erfolgt ebenfalls in der hierfür üblichen Weise und wie in der Anmeldung (Beschreibung) angegeben ist.

Zu dem Verfahren b) Umsetzung einer Verbindung der Formel IV mit einer Verbindung der Formel V oder VI

Das Verfahren b) wird zweckmäßig bei Temperaturen zwischen 0 bis 250°C insbesondere 20 bis 140°C ausgeführt.

Als Lösungsmittel oder Suspensionsmittel für die Verfahren kommen beispielsweise in Frage: Wasser, aliphatische Alkohole (Ethanol, Propanol, Butanol), aromatische Kohlenwasserstoffe (Benzol, Xylool, Toluol), niedere aliphatische Säureamide (Dimethylformamid), alicyclische und cyclische gesättigte Ether (Diäthyläther, Dioxan) N-Methylpyrrolidon, Dimethylsulfoxid, Sulfolan, Tetramethylharnstoff und Gemische dieser Mittel.

60

Unter den Kondensationsmitteln, die für das Verfahren b) im Falle der Reaktionen einer Verbindung der Formel IV mit einer Verbindung der Formel V in Betracht kommen, sind in erster Linie beispielsweise Natriumacetat, Natriumamid, Alkalicarbonate und tertiäre Amine zu nennen. Gegebenenfalls können auch Zinkchlorid, Phosphoroxychlorid, p-Toluolsulfonsäure, Jod und dergleichen als Kondensationsmittel dienen.

65

Das Verfahren wird in Gegenwart von Wasserstoff durchgeführt, falls eine Verbindung der Formel VI zur Anwendung kommt. Als Katalysatoren kommen hierbei übliche Hydrierungskatalysatoren in Betracht, vorzugsweise metallische Hydrierungskatalysatoren wie Raney-Nickel, Platin, Palladium. Es können aber auch Alkaliborhydride (NaBH₄) Lithiumborhydrid, Natriumcyanoborhydrid verwendet werden.

Ausgangsstoffe der Formel IV können beispielsweise durch übliche Reduktion der entsprechenden Nitro-Ver-

bindungen (zum Beispiel der Formel VIII) erhalten werden. Diese Reduktion kann zum Beispiel so erfolgen wie bei dem Verfahren a) und in den Beispielen angegeben ist.

Ausgangsstoffe der Formel V beziehungsweise VI sind bekannt.

Die Einführung der Reste R₁, R₂, R₄ und R₅ einschließlich der Gruppe COR₃ gemäß dem Verfahren a) und/oder b) erfolgt in der hierfür üblichen Weise beispielsweise durch folgende Reaktionen:

Durch Alkylierung beziehungsweise Acylierung:

Insbesondere handelt es sich hier um die Acylierung oder Alkylierung von Aminogruppen. Die Alkylierung beziehungsweise Acylierung erfolgt beispielsweise durch Umsetzung mit Verbindungen der Formel R-Hal, ArSO₂OR und SO₂(OR)₂, wobei Hal ein Halogenatom (insbesondere Chlor, Brom oder Jod) und Ar ein aromatischer Rest (zum Beispiel ein gegebenenfalls durch einen oder mehrere niedere Alkylreste substituierter Phenyl- oder Naphthylrest ist und R die Reste C₁–C₆-Alkyl Ar–C₁–C₆-Alkyl, Ar–C₁–C₆-Alkyl, wo die C₁–C₆-Alkylgruppe zusätzlich einen weiteren Rest Ar enthält oder Ar bedeutet. Beispiele sind p-Toluolsulfonsäure–C₁–C₆-alkylester, C₁–C₆-Dialkylsulfate, C₁–C₆-Alkylhalogenide, und ähnliche. Bei den zuvor genannten Verbindungen kann die Arylgruppe jeweils entsprechend der Bedeutung von Ar substituiert sein. Die Alkylierungs- und Acylierungsreaktion wird gegebenenfalls unter Zusatz von üblichen säurebindenden Mitteln, wie Alkalihydroxiden, Alkalicarbonaten, Alkalihydrocarbonaten, Alkalihydrogencarbonaten, Erdalkalcarbonaten, Erdalkalacetaten, tertiären Aminen (zum Beispiel Trialkylamin wie Triethylamin), Pyridin oder auch Alkalihydriden bei Temperaturen zwischen 0 und 200°C, vorzugsweise 40 und 140°C in inertem Lösungsmittel oder Suspensionsmitteln durchgeführt. Als Lösungs- oder Dispergiermittel kommen beispielsweise in Betracht: aromatische Kohlenwasserstoffe wie zum Beispiel Benzol, Toluol, Xylo; aliphatische Ketone wie zum Beispiel Aceton, Methylethylketon; halogenierte Kohlenwasserstoffe wie zum Beispiel Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Chlorbenzol, Methylenechlorid; aliphatische Ether wie zum Beispiel Butylether; cyclische Ether wie zum Beispiel Tetrahydrofuran, Dioxan; Sulfoxide wie zum Beispiel Dimethylsulfoxid; tertiäre Säureamide wie zum Beispiel Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidon, Hexamethylphosphorsäuretriamid; aliphatische Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Amylalkohol, tert.-Butanol, cycloaliphatische Kohlenwasserstoffe wie Cyclohexan und ähnliche. Auch wäßrige Mischungen der genannten Lösungsmittel können verwendet werden. Häufig arbeitet man bei der Rückflußtemperatur der verwendeten Lösungs- beziehungsweise Dispergiermittel. Häufig werden die Alkylierungsreaktionskomponenten im Überschuß eingesetzt. Die Alkylierung kann auch in Gegenwart von Tetraalkylammoniumsalzen (insbesondere der Halogenide) in Kombination mit Alkalihydroxiden bei Temperaturen zwischen 0–100°C, vorzugsweise 20–80°C, in einem aprotischen Lösungsmittel oder auch in Chloroform oder Methylenechlorid vorgenommen werden. Als aprotische Lösungsmittel kommen insbesondere in Betracht: tertiäre Amide (Dimethylformamid, N-Methyl-Pyrrolidon, Hexamethylphosphorsäuretriamid) Dimethylsulfoxid, Acetonitril, Dimethoxyethan, Aceton, Tetrahydrofuran.

Bei der Acylierung werden zum Beispiel in Aminogruppen die Gruppe –COR₃, die Gruppe –CO–C₁–C₆-Alkyl, –CO–C₂–C₆-Alkenyl, –CO–C₂–C₆-Alkinyl, die C₁–C₆-Alkoxy carbonylgruppe oder die folgenden Gruppen eingeführt:

–COAr, –CO-OAr, –CONH₂, –CONH–C₁–C₆-Alkyl, –CON(C₁–C₆-Alkyl)₂, –CONHAr, –SO₂–C₁–C₆-Alkyl, –SO₂Ar, –SO₂-Nitrophenyl. Man verfährt hierbei in an sich bekannter Weise beispielsweise verwendet man die entsprechenden Säurehalogenide (chloride, bromide) wie zum Beispiel Carb–C₁–C₆-alkoxyhalogenide oder entsprechende Anhydride). Die Reaktionstemperaturen liegen vorzugsweise zwischen 20 und 120°C.

Gegebenenfalls kann man bei der Alkylierung und der Acylierung auch so vorgehen, daß man zuerst von der zu alkylierenden beziehungsweise acylierenden Verbindung eine Alkaliverbindung (Natrium-, Kalium- oder auch Lithiumsalz zum Beispiel) herstellt, indem man sie in einem inertem Lösungsmittel wie Dioxan, Dimethylformamid, Benzol oder Toluol mit einem Alkalimetall, Alkalihydrid oder Alkaliamiden (insbesondere Natrium oder Natriumverbindungen) oder Butyllithium bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C umsetzt und dann das alkylierende Agens zufügt.

Anstelle der angeführten Alkylierungs- und Acylierungsmittel können auch andere in der Chemie gebräuchliche chemisch-äquivalente Mittel verwendet werden (siehe zum Beispiel auch L. F. und Mary Fieser "Reagents for Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Inc., New York, 1967, Vol. 1, Seiten 1303–4 und Vol. 2, Seite 471).

Vorhandene Acylgruppen wie zum Beispiel Carb–C₁–C₆-alkoxygruppen, C₂–C₆-Alkanoylgruppen und ähnliche Gruppen können solvolytisch abgespalten werden. Diese Abspaltung erfolgt in bekannter Weise beispielsweise durch Verseifung mit Säuren (Mineralsäuren wie Salzsäure, Schwefelsäure, insbesondere konzentrierten Halogenwasserstoffsäuren wie HBr/Eisessig) oder mittels basischer Substanzen (Pottasche, Soda, wäßrige Alkalilösungen, alkoholische Alkalilösungen, wäßriges NH₃) bei Temperaturen zwischen 10 und 150°C, insbesondere 20–100°C.

Die erfundengemäßen Verbindungen zeigen beispielsweise beim Maximalen Elektrokrampf-Test (MES) eine gute antiepileptische Wirkung.

Beispielsweise wird bei obengenannter Versuchsmethode bei einer Dosis von 6 mg/kg Körpergewicht Ratte eine 50%ige Hemmung der durch elektrische Stimulation hervorgerufenen Krämpfe erzielt.

Die niedrigste bereits wirksame Dosis in dem oben angegebenen Tierversuch ist beispielsweise

2 mg/kg oral
0,5 m/kg intravenös.

Als allgemeiner Dosisbereich für die Wirkung (Tierversuch wie oben) kommt beispielsweise in Frage:

2–20 mg/kg oral, insbesondere 10 mg/kg

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

0,5—5 mg/kg intravenös, insbesondere 2 mg/kg.

Die Wirkungsrichtung der erfundungsgemäßen Verbindungen ist mit der Wirkung des bekannten Arzneimittelwirkstoffes Diazepam vergleichbar, jedoch weisen die erfundungsgemäßen Verbindungen eine größere therapeutische Breite auf.

5 Die erfundungsgemäßen Verbindungen stellen insbesondere wirkungsvolle Antiepileptika dar.

Die pharmazeutischen Zubereitungen enthalten im allgemeinen zwischen 10 bis 100, vorzugsweise 30 bis 60 mg der erfundungsgemäßen aktiven Komponente(n).

10 Die Verabreichung kann beispielsweise in Form von Tabletten, Kapseln, Pillen, Dragees, Zäpfchen, Salben, Gelees, Cremes, Puder, Stäubepulver, Aerosolen oder in flüssiger Form erfolgen. Als flüssige Anwendungsformen kommen zum Beispiel in Frage: Ölige oder alkoholische beziehungsweise wäbrige Lösungen sowie Suspensionen und Emulsionen. Bevorzugte Anwendungsformen sind Tabletten, die zwischen 30 und 60 mg oder Lösungen, die zwischen 0,1 bis 5 Gewichtsprozent an aktiver Substanz enthalten.

15 Die Einzeldosis der erfundungsgemäßen aktiven Komponenten kann beispielsweise liegen

a) bei oralen Arzneiformen zwischen 20 und 80 mg vorzugsweise 30—60 mg

b) bei parenteralen Arzneiformen (zum Beispiel intra-venös, intramuskulär zwischen 5—20 mg, vorzugsweise 8—16 mg).

— (Die Dosen sind jeweils bezogen auf die freie Base) —

20 Beispielsweise können 3mal täglich 1 bis 3 Tabletten mit einem Gehalt von 30—60 mg wirksamer Substanz oder zum Beispiel bei intravenöser Injektion 1 bis 3mal täglich eine Ampulle von 3 bis 5 ml Inhalt mit 8 bis 16 mg Substanz empfohlen werden. Bei oraler Verabreichung ist die minimale tägliche Dosis beispielsweise 90; die maximale tägliche Dosis bei oraler Verabreichung soll nicht über 270 liegen.

25 Für die Behandlung von Hunden und Katzen liegt die orale Einzeldosis im allgemeinen zwischen ungefähr 2 und 20 mg/kg Körpergewicht; die parenterale Dosis ungefähr zwischen 1 und 5 mg/kg Körpergewicht.

Die Arzneimittel können in der Landwirtschaft allein oder im Gemisch mit anderen pharmakologisch aktiven Stoffen verwendet werden.

30 Beispiele

Beispiel 1

2-Amino-4-(4-fluorbenzylamino)-1-ethoxycarbonylaminobenzol

35 Variante A

Eine Suspension von 5,2 g (20 mmol) 2-Amino-5-(4-fluorbenzylamino)-nitrobenzol oder 5,2 g (20 mmol) 2-Amino-4-(4-fluorbenzyl-amino)-nitrobenzol in 100 ml Dioxan wird bei 55—60°C unter Normaldruck in Gegenwart von 2 g Raney-Nickel hydriert. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme filtriert man den Katalysator unter Schutzgas ab und versetzt das Filtrat mit 3,2 g (25 mmol) Di-isopropylethylamin. Zu der erhaltenen Lösung tropft man unter Rühren und Schutzgasatmosphäre (zum Beispiel Stickstoff) bei 18—20°C eine Lösung von 2,3 g (21 mmol) Chlorameisensäureethylester in 15 ml Dioxan zu. Nach beendeter Zugabe röhrt man 1 Stunde bei Raumtemperatur nach und tropft anschließend unter Rühren und Eiskühlung 10 ml 6N ethanolische Salzsäure zu. Dabei kristallisiert allmählich ein farbloser Feststoff aus. Man röhrt 2 Stunden bei Raumtemperatur nach und saugt das ausgefallene Produkt ab. Nach Umkristallisation aus Ethanol/Ether erhält man 5,5 g (73% der Theorie) 2-Amino-4-(4-fluorbenzylamino)-1-ethoxycarbonylamin-o-benzol als Dihydrochlorid in Form farbloser bis leicht rosa gefärbter Kristalle.

F. des Dihydrochlorids 182—186°C.

50 Herstellung der Ausgangssubstanzen

2-Amino-5-(4-fluorbenzylamino)-nitrobenzol

55 Eine Lösung aus 25,9 g (100 mmol) 2-Amino-5-(4-fluorbenzylidenamino)-nitrobenzol in 250 ml Dioxan/Methanol-Gemisch (4 : 1) wird unter Röhren portionsweise mit 5,7 g (150 mmol) Natriumtetrahydridoboratan versetzt. Nach beendeter Zugabe röhrt man 2 Stunden bei Raumtemperatur nach und engt die Reaktionslösung daraufhin im Vakuum bis zur Trockene ein. Der verbleibende dunkelrote Rückstand wird in 100 ml Wasser aufgenommen und die resultierende Suspension viermal mit je 200 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und anschließend im Vakuum eingeengt. Das zurückbleibende dunkelrote Öl kristallisiert man aus 100 ml Toluol. Nach Trocknen im Vakuum erhält man 21,0 g (80% der Theorie) 2-Amino-5-(4-fluorbenzylamino)-nitrobenzol als dunkelrote Kristalle.

F.: 111—112°C.

2-Amino-5-(4-fluorbenzylidenamino)-nitrobenzol kann beispielsweise wie folgt erhalten werden:

60 Eine Lösung aus 15,3 g (100 mmol) 2-Nitro-p-phenylenediamin und 13,6 g (110 mmol) 4-Fluorbenzaldehyd in 400 ml Xylol wird in Gegenwart von 0,5 g eines sauren Ionenaustauschers (zum Beispiel Nafion) 3 Stunden am Wasserabscheider unter Rückfluß erhitzt. Man filtriert heiß von unlöslichen Bestandteilen ab und läßt über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Dabei kristallisiert ein orangegefarbter Feststoff aus. Dieser wird abgesaugt,

mit wenig Toluol nachgewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhält 22,0 g (85% der Theorie) 2-Amino-5-(4-fluorbenzylidenamino)-nitrobenzol als orangegelbe Kristalle.
F.: 136—139°C.

2-Amino-4-(4-fluorbenzylamino)-nitrobenzol

5

Eine Lösung aus 15,6 g (100 mmol) 4-Fluorbenzylamin und 20,2 g (200 mmol) Triethylamin in 150 ml Dimethylsulfoxid wird unter Rühren und Schutzgasatmosphäre 30 Stunden auf 60—70°C erwärmt. Nach beendeter Reaktionszeit destilliert man das Lösungsmittel im Vakuum ab, nimmt den Rückstand in 500 ml 0,5 N Salzsäure auf und röhrt 30 Minuten intensiv bei Raumtemperatur. Der ausgefallene Feststoff wird abgesaugt und einer Heißdampfextraktion mit Toluol unterworfen. Das nach zwölfständigem Stehenlassen bei 0—4°C aus der Toluolphase kristallisierende Produkt wird abgesaugt und im Vakuum getrocknet. Man erhält 22,2 g (85% der Theorie). Aus der Toluolphase kristallisieren nach 12ständigem Stehen bei 0—4°C 2-Amino-4-(4-fluorbenzylamino)-nitrobenzol als orangegelbe Kristalle.
F.: 180°C.

10

15

Variante B

Eine Suspension von 13,3 g (40 mmol) 2-Ethoxycarbonylamino-5-(4-fluorbenzylamino)-nitrobenzol in 150 ml 1,2-Dimethoxyethan wird bei 55—60°C unter Normaldruck in Gegenwart von 2 g Raney-Nickel hydriert. Nach beendeter Wasserstoffsaufnahme filtriert man den Katalysator unter Schutzgas ab und engt das Filtrat im Vakuum ein. Den verbleibenden Rückstand nimmt man in 150 ml Ethanol auf und tropft zu der erhaltenen Lösung unter Rühren und Schutzgasatmosphäre 20 ml 6 N ethanolische Salzsäure zu. Nach beendeter Zugabe röhrt man 1 Stunde nach, saugt den ausgefallenen Feststoff ab und wäscht mit Ethanol nach. Nach Trocknen im Vakuum erhält man 13,5 g (89% der Theorie) der genannten Verbindung als farblose bis leicht rosa gefärbte Kristalle.
F.: 186—189°C.

20

25

Herstellung der Ausgangssubstanz

30

2-Ethoxycarbonylamino-5-(4-fluorbenzylamino)-nitrobenzol 39,8 g (120 mmol) 2-Ethoxycarbonylamino-5-(4-fluorbenzylidenamino)-nitrobenzyl (hergestellt aus 33,8 g (150 mmol) 5-Amino-2-ethoxycarbonylamino-nitrobenzol und 19,2 g (155 mmol) 4-Fluorbenzaldehyd) werden wie zuvor angegeben mit 3,8 g (100 mmol) Natriumtetrahydridoboranat umgesetzt. Nach entsprechender Aufarbeitung erhält man 31,3 g (78% der Theorie) 2-Ethoxycarbonylamino-5-(4-fluorbenzylamino)-nitrobenzol als dunkelrote Kristalle.
F.: 85—87°C.

35

Das 5-Amino-2-ethoxycarbonylamino-nitro-benzol kann zum Beispiel wie folgt erhalten werden:

Zu einer Suspension von 142,1 g (0,4 mol) 2-Ethoxy-carbonylamino-5-phthalimido-nitrobenzol in 700 ml 1,2-Dimethoxyethan tropft man unter Rühren in der Siedehitze 21,0 g (0,42 mol) Hydrazinhydrat zu und lässt 2 Stunden nachreagieren. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur filtriert man von ausgefallenem Phthalhydrazid ab und engt das dunkelrote Filtrat im Vakuum bis zur Trockene ein. Der verbleibende feste Rückstand wird aus ca. 150 ml Toluol umkristallisiert. Man erhält 84,4 g 5-Amino-2-(ethoxycarbonylaminonitrobenzol als dunkelrote Kristalle.
F.: 105—107°C.

40

F.: 105—107°C.

45

Das 2-Ethoxycarbonylamino-5-phthalimido-nitrobenzol erhält man zum Beispiel wie folgt:
Zu einer Lösung von 90,1 g (0,5 mol) N-Ethoxycarbonyl-p-phenylen diamin in 1,5 l Eisessig gibt man unter Rühren und Schutzgasatmosphäre bei 90°C portionsweise 75,5 g (0,51 mol) Phthalsäureanhydrid. Nach beendeter Zugabe lässt man 60 Minuten nachreagieren. Zu der resultierenden Suspension tropft man daraufhin 27,5 ml rauchende Salpetersäure zu und lässt nach beendeter Zugabe 2 Stunden bei 100°C nachreagieren. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird der ausgefallene Feststoff abfiltriert und mehrmals mit insgesamt 2,5 l Wasser neutral gewaschen. Nach Trocknen im Vakuum erhält man 149,9 g der Phthalimido-Verbindung als gelbe Kristalle.
F.: 215—216°C.

50

55

Beispiel 2

55

2-Amino-4-(4-trifluormethylbenzylamino)-1-ethoxy-carbonylamino-benzol

Variante A

60

Eine Suspension aus 9,3 g (30 mmol) 2-Amino-5-(4-trifluormethylbenzylamino)-nitrobenzol wird analog Beispiel 1 (Variante A) hydriert und anschließend mit 3,4 g (31 mmol) Chlorameisensäureethylester umgesetzt. Man erhält 5,8 g (45% der Theorie) des genannten Endproduktes als Dihydrochlorid in Form farbloser bis schwach rosa gefärbter Kristalle.
F.: 159—162°C.

65

Variante B

Eine Suspension aus 65,2 g (170 mmol) 2-Ethoxycarbonylamino-5-(4-trifluormethylbenzylamino)-nitrobenzol wird analog Beispiel 1 (Variante B) hydriert und entsprechend aufgearbeitet. Man erhält 52,2 g (72% der Theorie) des genannten Endproduktes als Dihydrochlorid in Form farbloser Kristalle.
 5 F.: 160 – 162°C.

Die entsprechenden Ausgangssubstanzen werden, wie bei Beispiel 1 beschrieben ist, in analoger Weise hergestellt.

10

Beispiel 3

2-Amino-4-benzylamino-1-ethoxycarbonylamino-benzol

Eine Suspension aus 12,6 g (40 mmol) 5-Benzylamino-2-ethoxycarbonyl-amino-nitrobenzol wird analog Beispiel 1 (Variante B) hydriert und entsprechend aufgearbeitet. Man erhält 52,2 g (72% der Theorie) Endprodukt als Dihydrochlorid: farblose bis schwach rosa gefärbte Kristalle.
 15 F.: 178 – 181°C.

20

Beispiel 4

2-Amino-4-(3,5-dichlorbenzylamino)-1-ethoxycarbonylamino-benzol

Eine Suspension aus 15,5 g (50 mmol) 2-Amino-5-(3,5-dichlorbenzylamino)-nitrobenzol wird analog Beispiel 1 (Variante A) hydriert und entsprechend mit 5,5 g (51 mmol) Chlorameisensäureethylester umgesetzt. Man erhält 10,8 g (51% der Theorie) Endprodukt als Dihydrochlorid: farblose bis schwach rosa gefärbte Kristalle.
 25 F.: 134 – 136°C.

30

Beispiel 5

2-Amino-4-(3,5-dichlorbenzylamino)-1-propyloxy-carbonylamino-benzol

Eine Suspension aus 15,5 g (50 mmol) 2-Amino-5-(3,5-dichlorbenzylamino)-nitrobenzol wird analog Beispiel 1 (Variante A) hydriert und entsprechend mit 6,2 g (51 mmol) Chlorameisensäurepropylester umgesetzt. Man erhält 10,8 g Endprodukt in Form des Dihydrochlorids. Dieses bildet farblose bis schwach rosa gefärbte Kristalle.
 35 F.: 154 – 155°C.

40

Beispiel 6

2-Amino-4-(2-chlorbenzylamino)-1-(diethylcarbamoylamino)-benzol

Eine Suspension aus 8,3 g (30 mmol) 2-Amino-5-(2-chlorbenzylamino)-nitrobenzol wird analog Beispiel 1 (Variante A) hydriert und entsprechend mit 4,2 g (31 mmol) N,N-Dimethylcarbamoylchlorid umgesetzt. Man erhält 6,5 g Endprodukt in Form des Dihydrochlorids. Dieses bildet farblose bis schwach rosa gefärbte Kristalle.
 F.: 153 – 155°C.

45

Beispiel 7

2-Amino-4-(2,4-dichlorbenzylamino)-1-(dimethyl-carbamoylamino)-benzol

Eine Suspension aus 31,2 g (100 mmol) 2-Amino-5-(2,4-dichlorbenzyl-amino)-nitrobenzol wird analog Beispiel 1 (Variante A) hydriert und entsprechend mit 13,9 g (101 mmol) N,N-Dimethylcarbamoylchlorid umgesetzt. Man erhält 12,4 g Endprodukt in Form des Dihydrochlorids. Dieses bildet farblose bis schwach rosa gefärbte Kristalle.
 F.: 147 – 152°C.

55

Beispiel 8

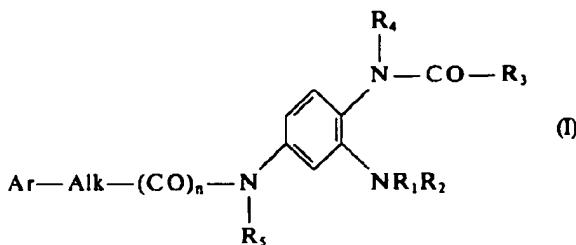
1,2-Diacetylamino-4-(4-fluorbenzylamino)-benzol

9,4 g (30 mmol) 4-(4-Fluorbenzylidenamino)-N,N'-diacetyl-o-phenylenediamin werden in 250 ml Dioxan/Methanol-Gemisch (4 : 1) wie unter Beispiel 1 beschrieben ist mit 0,9 g (25 mmol) Natriumtetrahydridoboranat reduziert. Die erhaltene freie Base wird anschließend direkt mit alkoholischer Salzsäure in das Hydrochlorid überführt. Man erhält 7,2 g Endprodukt in Form des Monohydrochlorids. Dieses bildet farblose Kristalle.
 F.: 165 – 168°C.

Das 4-(4-Fluorbenzylidenamino)-N,N'-diacetyl-o-phenylenediamin wird beispielsweise durch Umsetzung von 8,3 g (40 mmol) 4-Amino-N,N'-diacetyl-o-phenylenediamin mit 5,1 g (41 mmol) 4-Fluorbenzaldehyd erhalten (analog wie unter Beispiel 1 beschrieben). Ausbeute 11,0 g gelbe Kristalle.
 F.: 152 – 156°C.

Patentansprüche

1. 1,2,4-Triaminobenzol-Derivate der allgemeinen Formel



worin die Symbole R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, Ar und Alk die folgenden Bedeutungen haben:

R₁: Wasserstoff, C₁—C₆-Alkyl, C₂—C₆-Alkanoyl oder der Rest Ar;

R₂: Wasserstoff oder C₁—C₆-Alkyl;

R₃: C₁—C₆-Alkoxy, NH₂, C₁—C₆-Alkylamino, C₁—C₆-Dialkylamino, Amino, welches durch den Rest Ar substituiert ist, C₁—C₆-Alkyl, C₂—C₆-Alkenyl, C₂—C₆-Alkinyl, der Rest Ar oder der Rest ArO—; 20

R₄: Wasserstoff, C₁—C₆-Alkyl oder der Rest Ar;

R₅: Wasserstoff, C₁—C₆-Alkyl oder der Rest Ar;

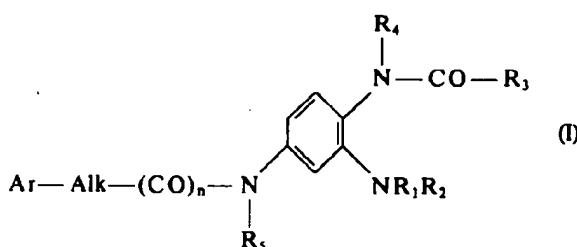
Alk: Eine gerade oder verzweigte Alkyllengruppe mit 1—9 C-Atomen, die auch durch den Rest Ar substituiert sein kann;

Ar: Phenylrest, der durch die Reste R₆, R₇ und/oder R₈ substituiert ist, wobei diese Reste R₆, R₇ und R₈ gleich oder verschieden sind und C₁—C₆-Alkyl, C₃—C₇-Cycloalkyl, Hydroxy, C₁—C₆-Alkoxy, C₂—C₆-Alkanoyloxy, Halogen, Hydroxy, C₁—C₆-Halogenalkyl, —CN, —NH₂, —NH—C₁—C₆-Alkyl, —N(C₁—C₆-Alkyl)₂, —CO₂H, —CO—C₁—C₆-Alkyl, —CO—O—C₁—C₆-Alkyl, —COAr, —CO—OAr, —CONH₂, —CONH—C₁—C₆-Alkyl, —CON(C₁—C₆-Alkyl)₂, —CONHAr, —NH—CO—C₁—C₆-Alkyl, —NHCO—Ar, —NHCO—C₁—C₆-Alkoxy, —NH—CO—OAr, —NHCO—NH₂, —NHCO—N(C₁—C₆-Alkyl)₂, —NHCO—NHAr, —NH—SO₂—C₁—C₆-Alkyl, —NH—SO₂Ar, —NH—SO₂-Nitrophenyl, —SO₂—OH, —SO₂—C₁—C₆-Alkyl, —SO₂—Ar, —SO₂—C₁—C₆-Alkoxy, —SO₂—OAr, —SO₂—NH₂, —SO₂—NH—C₁—C₆-Alkyl, —SO₂—N(C₁—C₆-Alkyl)₂, —SO₂—NHAr, —SO₂—C₁—C₆-Alkoxy bedeuten;

n: 0 oder 1;

und deren pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze, ausgenommen die Verbindung 1-Amino-2-carbethoxyamino-6-(2,4,6-trimethyl)-benzyl-amino)-pyridin und deren Hydrochlorid.

2. Verfahren zur Herstellung von 1,2,4-Triaminobenzol-Derivaten der allgemeinen Formel



worin die Symbole R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, Ar und Alk die folgenden Bedeutungen haben:

R₁: Wasserstoff, C₁—C₆-Alkyl, C₂—C₆-Alkanoyl oder der Rest Ar;

R₂: Wasserstoff oder C₁—C₆-Alkyl;

R₃: C₁—C₆-Alkoxy, NH₂, C₁—C₆-Alkylamino, C₁—C₆-Dialkylamino, Amino, welches durch den Rest Ar substituiert ist, C₁—C₆-Alkyl, C₂—C₆-Alkenyl, C₂—C₆-Alkinyl, der Rest Ar oder der Rest ArO—; 55

R₄: Wasserstoff, C₁—C₆-Alkyl oder der Rest Ar;

R₅: Wasserstoff, C₁—C₆-Alkyl oder der Rest Ar;

Alk: Eine gerade oder verzweigte Alkyllengruppe mit 1—9 C-Atomen, die auch durch den Rest Ar substituiert sein kann;

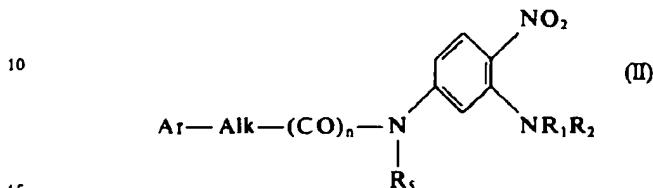
Ar: Phenylrest, der durch die Reste R₆, R₇ und/oder R₈ substituiert ist, wobei diese Reste R₆, R₇ und R₈ gleich oder verschieden sind und C₁—C₆-Alkyl, C₃—C₇-Cycloalkyl, Hydroxy, C₁—C₆-Alkoxy, C₂—C₆-Alkanoyloxy, Halogen, Hydroxy, C₁—C₆-Halogenalkyl, —CN, —NH₂, —NH—C₁—C₆-Alkyl, —N(C₁—C₆-Alkyl)₂, —CO₂H, —CO—C₁—C₆-Alkyl, —CO—O—C₁—C₆-Alkyl, —COAr, —CO—OAr, —CONH₂, —CONH—C₁—C₆-Alkyl, —CON(C₁—C₆-Alkyl)₂, —CONHAr, —NH—CO—C₁—C₆-Alkyl, —NHCO—Ar, —NHCO—C₁—C₆-Alkoxy, —NH—CO—OAr, —NHCO—NH₂, —NHCO—N(C₁—C₆-Alkyl)₂, —NHCO—NHAr, —NH—SO₂—C₁—C₆-Alkyl, —NH—SO₂Ar, —NH—SO₂-Nitrophenyl, —SO₂—OH, —SO₂—C₁—C₆-Alkyl, —SO₂—Ar, —SO₂—C₁—C₆-Alkoxy, —SO₂—OAr, —SO₂—NH₂, —SO₂—NH— 60

65

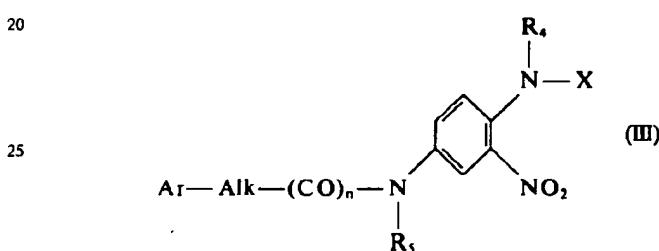
C_1-C_6 -Alkyl, $-SO_2-N(C_1-C_6\text{-Alkyl})_2$, $-SO_2-NHAr$, $-SO_2-C_1-C_6\text{-Alkoxy}$ bedeuten;
n: 0 oder 1;

und deren pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze, ausgenommen die Verbindung 1-Amino-2-carbethoxyamino-6-(2,4,6-trimethyl-benzyl-amino)-pyridin und deren Hydrochlorid, dadurch gekennzeichnet,
daß man in an sich bekannter Weise

a) in einer Verbindung der Formel



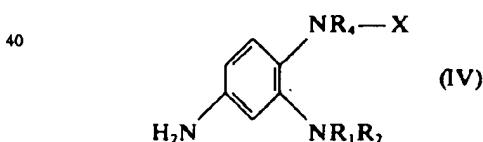
worin R_1 , R_2 , R_5 , Alk, Ar und n die angegebenen Bedeutungen haben oder in einer Verbindung der Formel



30 worin X Wasserstoff oder die Gruppe $-COR_3$ ist und R_3 , R_4 , R_5 , Alk, Ar und n die angegebenen Bedeutungen haben,

die Nitrogruppe zur Aminogruppe reduziert, durch Acylierung die Gruppe $-COR_3$ einführt, falls diese in den Ausgangsstoffen II oder III nicht vorhanden ist und gegebenenfalls nach oder vor Einführung der Gruppe $-COR_3$ durch Alkylierung, Arylierung und/oder Acylierung die Reste R_1 , R_2 , R_4 und R_5 einführt oder

b) eine Verbindung der Formel



worin X Wasserstoff oder die Gruppe $-COR_3$ ist und R_1 , R_2 , R_3 und R_4 die angegebenen Bedeutungen haben mit einer Verbindung der Formel

Ar-Alk-(CO)_nHal (V)

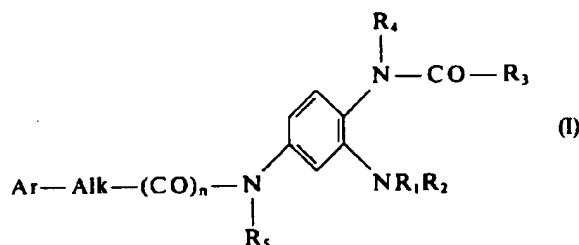
50 worin Ar, -Alk und n die angegebenen Bedeutungen haben und Hal Chlor, Brom oder Jod ist oder einer Verbindung der Formel

Ar-Alk'-CHO (VI)

55 worin Ar die angegebenen Bedeutungen hat und Alk' eine gerade oder verzweigte Alkylengruppe mit 0-8 C-Atomen ist,

umsetzt, wobei im letzteren Falle die Doppelbindung der erhaltenen Schiffschen Base zur Einfachbindung reduziert wird, gegebenenfalls durch Alkylierung, Arylierung und/oder Acylierung die Reste $-COR_3$, R_1 , R_2 , R_4 sowie R_5 einführt, gegebenenfalls in den nach den Verfahren a) oder b) erhaltenen Verbindungen den Rest R_3 gegen einen anderen Rest im Rahmen der für R_3 angegebenen Definition austauscht und die so erhaltenen Verbindungen in Säureadditionssalze überführt.

60 3. Arzneimittel enthaltend als Wirkstoff mindestens ein 1,2,4-Triaminobenzol-Derivat der allgemeinen Formel



worin die Symbole R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, Ar und Alk die folgenden Bedeutungen haben:

R₁: Wasserstoff, C₁–C₆-Alkyl, C₂–C₆-Alkanoyl oder der Rest Ar;

R₂: Wasserstoff oder C₁–C₆-Alkyl;

R₃: C₁–C₆-Alkoxy, NH₂, C₁–C₆-Alkylamino, C₁–C₆-Dialkylamino, Amino, welches durch den Rest Ar substituiert ist, C₁–C₆-Alkyl, C₂–C₆-Alkenyl, C₂–C₆-Alkinyl, der Rest Ar oder der Rest ArO–; 15

R₄: Wasserstoff, C₁–C₆-Alkyl oder der Rest Ar;

R₅: Wasserstoff, C₁–C₆-Alkyl oder der Rest Ar;

Alk: Eine gerade oder verzweigte Alkylengruppe mit 1–9 C-Atomen, die auch durch den Rest Ar substituiert sein kann;

Ar: Phenylrest, der durch die Reste R₆, R₇ und/oder R₈ substituiert ist, wobei diese Reste R₆, R₇ und R₈ gleich oder verschieden sind und C₁–C₆-Alkyl, C₃–C₇-Cycloalkyl, Hydroxy, C₁–C₆-Alkoxy, C₂–C₆-Alkanoyloxy, Halogen, Hydroxy, C₁–C₆-Halogenalkyl, –CN, –NH₂, –NH–C₁–C₆-Alkyl, –N(C₁–C₆-Alkyl)₂, –CO₂H, –CO–C₁–C₆-Alkyl, –CO–O–C₁–C₆-Alkyl, –COAr, –CO–OAr, –CONH₂, –CONH–C₁–C₆-Alkyl, –CON(C₁–C₆-Alkyl)₂, –CONHAr, –NH–CO–C₁–C₆-Alkyl, –NHCO–Ar, 25

NHCO–C₁–C₆-Alkoxy, –NH–CO–OAr, –NHCO–NH₂, –NHCO–N(C₁–C₆-Alkyl)₂,

–NHCO–NHAr, –NH–SO₂–C₁–C₆-Alkyl, –NH–SO₂Ar, –NH–SO₂-Nitrophenyl, –SO₂–OH, 30

–SO₂–C₁–C₆-Alkyl, –SO₂–Ar, –SO₂–C₁–C₆-Alkoxy, –SO₂–OAr, –SO₂–NH₂, –SO₂–NH–C₁–C₆-Alkyl, –SO₂–N(C₁–C₆-Alkyl)₂, –SO₂–NHar, –SO₂–C₁–C₆-Alkoxy bedeuten;

n: 0 oder 1;

oder dessen pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze sowie gegebenenfalls weitere übliche Hilfs- und Trägerstoffe beziehungsweise Verdünnungsmittel.

4. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine Verbindung gemäß Formel I unter Einschluß der Verbindung 1-Amino-2-carbethoxyamino-6-(2,4,6-trimethyl)-benzyl-amino)-pyridin und deren Hydrochlorid mit gebräuchlichen pharmazeutischen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln beziehungsweise sonstigen Hilfsstoffen zu pharmazeutischen Zubereitungen verarbeitet beziehungsweise in eine therapeutisch anwendbare Form gebracht wird.

5. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 unter Einschluß der Verbindung 1-Amino-2-carbethoxy-amino-6-(2,4,6-trimethyl)-benzyl-amino)-pyridin und deren Hydrochlorid zur Herstellung von Arzneimitteln.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -

PTO 02-1456

German
Document No. DE 42 00 259 A1

NEW 1,2,4-TRIAMINOBENZOL DERIVATIVES
AND PROCESS FOR THEIR PRODUCTION

[Neue 1,2,4-Triaminobenzol-Derivate
und Verfahren zu deren Herstellung]
Dr. Hans-Reinhold Dieter et al.

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
Washington, D.C. February 2002

Translated by: Schreiber Translations, Inc.

Country : Germany
Document No. : DE 42 00 259 A1
Document Type : Patent Application Laid Open to Inspection
Language : German
Inventors : Dr. Hans-Reinhold Dieter, Prof.
Jürgen Engel, Dr. Barnhard
Kutscher, Dr. Emmanuel
Polymeropoulos, Prof. Stefan
Szelenyi, Dr. Bernd Nickel
Applicant : Asta Medica AG
IPC : C 07 C 271/28
C 07 C 275/40
C 07 C 233/43
A 61 K 31/165
A 61 K 31/27
A 61 K 31/17
Application Date : January 8, 1992
Publication Date : July 15, 1993
Foreign Language Title : Neue 1,2,4-Triaminobenzol-Derivate und Verfahren zu deren Herstellung
English Language Title : NEW 1,2,4-TRIAMINOBENZOL DERIVATIVES AND PROCESS FOR THEIR PRODUCTION/1¹

Numbers in the margin indicate pagination in the foreign text.

Specification

The production of 1-amino-2-carbethoxyamino-6-(2,4,6-trimethyl)-benzyl-amino)-pyridine, respectively its hydrochloride (compound 81), is described on page 6/13 of the magazine *Chemist's Journal* 103 (1979). That passage does not contain any data as to the pharmacological effect of this compound.

The invention relates to the objects defined by the claims.

The invention-based compounds are pharmacologically effective. In particular, the invention-based compounds have anticonvulsive, antipyretic and muscle-relaxing effects. Moreover, they also have a specific peripheral analgesic effect.

The object of the invention thus is to provide compounds with favorable pharmacological properties which, for example, can be used as antiepileptic, muscle-relaxing, fever-reducing as well as peripherally analgesically working medications. The following explanations constitute important data provided here by way of example:

The alkyl groups, the halogenalkyl groups, the alkenyl groups, the alkynyl groups, the alkoxy groups, the alkylamino groups, the alkanoylamino groups, the alkanoyloxy groups that occur in Formula I, quite generally alkanoyl groups, can be linear or branched. The same also applies to alkyl and alkyloxy groups (= alkoxy groups) if they are a part of other composite groups (for example, in the form of a monoalkyl or dialkylamino

group, alkanoylamino group, alkoxycarbonylamino group, carbalkoxy group, alkylcarbonyl group and similar groups. The C₃-C₇-cycloalkyl group involves preferably cyclopentyl or cyclohexyl, C₂-C₆-alkenyl preferably means allyl, C₂-C₆-alkinyl preferably means propargyl.

The halogen atoms are chlorine, bromine or fluorine, in particular, chlorine and fluorine. The alkyl and alkoxy groups as such or as constituent of other composite groups, in particular, consist of 1-4 C-atoms, preferably 1 or 2 C-atoms. Alkanoyl groups such as, for example, alkanoylamino groups or alkanoyloxy groups consist, in particular, of 2-4, preferably 2-3 C-atoms. Alk consists especially of 1-3, preferably 1 or 2 C-atoms.

Particularly favorable properties are found in those compounds of formula I where R₁ is hydrogen, C₁-C₆-alkyl or C₂-C₆-alkanoyl, where R₂ is hydrogen or C₁-C₆-alkyl, R₄ and R₅ are hydrogen, R₃ is C₁-C₆-alkoxy, where the alkylene group Alk is directly bound to the nitrogen atom (n = 0) and signifies CH₂ and where Ar represents a halogen phenyl residue, preferably fluoro-phenyl (for example, 4-fluoro-phenyl) or a trifluoromethyl residue (for example, 4-trifluoromethyl-phenyl).

Those compounds of formula I that contain asymmetrical carbon atoms and that as a rule are obtained as razemates can in the known manner, for example, be separated with the help of an

optically active acid into the optically active isomers. But it is also possible from the very beginning to use an optically active starting substance where one gets a correspondingly optically active or diastereomeric form as end product. The invention at hand thus also comprises the D and L form as well as the DL mixture for the case where, in the compound of formula I, there is an asymmetrical C-atom and for the case of two or more asymmetrical C-atoms as well as the corresponding diastereomeric forms.

Depending on the process conditions and the initial materials, one gets the final substances of formula I in a free form or in the form of their salts. The salts of the final substances can in the known manner, for example, with alkali or ion exchangers, again be converted into the bases. From the latter by mixing with organic or inorganic acids, in particular, those that are suitable for the formation of therapeutically usable salts, one can obtain salts.

The invention-based compounds are suitable for the production of pharmaceutical compositions. The pharmaceutical compositions or medications can contain one or several of the invention-based compounds. The usual carrier substances and process materials can be used for the production of the pharmaceutical preparations.

Concerning Process a) (Reduction of the Nitro Group)

Catalytic hydration has proved particularly suitable for the reduction in accordance with process a). The following can be considered as catalysts by way of example: Raney nickel, precious metals such as palladium and platinum as well as compounds thereof with or without carrier such as, for example, barium sulfate, calcium sulfate and so on. It is recommended that the hydration of the nitro group be performed at temperatures of between 20 and 100°C and a pressure of about 1 to 70 bar in a solvent. The following are suitable as solvents by way of example: C₁-C₄-alkanol, C₂-C₄-diols and their low-alkylethers, cyclic ethers such as dioxane, tetrahydrofuran, methoxy-ethanol, water, aromatic hydrocarbons (benzene, toluene, xylene) as well as mixtures of these agents. As for the subsequent isolation of the reduced compounds, it may in some cases be advantageous when, at the start, one adds to the mixture to be hydrated certain drying agents such as anhydrous sodium sulfate or magnesium sulfate.

The reduction, however, can also be performed with nascent hydrogen, for example, zinc/hydrochloric acid, tin/hydrochloric acid, iron/hydrochloric acid or with salts of the hydrogen sulfides in alcohol/water at about 70 to about 120°C or with activated aluminum in aqueous ether at 20 to 40°C or with tin II chloride/hydrochloric acid or with ammonium formate. If an initial compound is used, which contains an oxo group (for

example, alkyl carbonyl), then it may be practical to protect this oxo group by means of the usual acetal formation (for example, in the form of ethylene acetals). That applies particularly to catalytic hydration.

The resultant reaction product is practicably immediately mixed in the resultant reaction mixture with a compound that is suitable for replacing a hydrogen atom of the amino group /2 obtained by reduction with the $-\text{COR}_3$ group without any need to isolate the reduced compound. In particular, this applies to the case of catalytic hydration. Naturally, the nitro group, obtained by reduction, can also be isolated and then the $-\text{COR}_3$ group can be introduced. The introduction of the $-\text{COR}_3$ group can be accomplished in the customary manner with the usual reagents, in particular, halogenides having formula $\text{Hal}-\text{COR}_3$ ($\text{Hal} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{J}$). Examples, of such reagents are: halogen formic acid $-\text{C}_1-\text{C}_6-$ alkylesters (for example, ethylester such as chlorine, bromine or iodoformic acid ethylester), -phenylester or $\text{Hal}-\text{CO}-\text{OAr}$. If R_3 is a C_1-C_6 -alkyl group, then as acylation agent, one can consider, for instance, the halogenides (Chlorides, bromides, iodides) or anhydrides of C_1-C_6 -alkane carboxylic acids, C_2-C_6 -alkene carboxylic acids, C_2-C_6 -alkyne carboxylic acids or acids having formula ArCO_2H . Furthermore, one can also consider, as acylation agents, halogenides having the following formula: $\text{Hal}-$

CO-NH_2 , Hal-CO-NH-C₁-C₆-alkyl, Hal-CO-N(C₁-C₆-alkyl)₂, Hal-CO-NHAr when residue R₃ has a specified amine function.

The latter compounds, however, can also be obtained in the usual manner from compounds having formula I where R₃ is C₁-C₆-alkoxy or phenoxy by means of mixing with ammonia, C₁-C₆-alkylamines, C₁-C₆-dialkylamines or amines of NH₂-Ar.

These mixing operations are performed preferably under pressure (10-50 bar) at temperatures of between 0 and 220°C, preferably 100 to 200°C in an inert solvent or dispersator. As such agents, one can consider the following: low aliphatic alcohols (1-6 C-atoms such as propanol, isopropanol, butanol, methoxyethanol), low aliphatic ethers (diethylether, diisopropylether), aromatic hydrocarbons (benzene, toluene, xylene), cyclic ethers (dioxane, tetrahydrofuran), esters of low aliphatic carboxylic acids with low aliphatic alcohols, amines and N-alkyl-substituted amides of aliphatic C₁-C₄-carboxylic acids (dimethylformamide, dimethylacetamide), C₁-C₆-dialkylsulfones (dimethylsulfone, tetramethylene sulfone), C₁-C₆-dialkylsulfoxide (dimethylsulfoxide) as well as other aprotic agents such as N-methylpyrrolidone, tetramethylurea, hexamethylphosphoric acid triamide, acetonitrile as well as mixtures of these substances. Possibly acylation can also be performed without use of a solvent or dispersator. Without such

an agent, the reaction takes place, for example, between 0 and 200°C, preferably between 100 and 200°C.

The free amines of formula I, wherein the -COR₃ group is hydrogen, are sensitive to oxygen; therefore, one practicably works in a nitrogen atmosphere.

In general, the reaction components are mixed in molar quantities. Possibly it may, however, be practical to use a reaction component with a slight excess. Possibly, the mixing will take place in the presence of basic or acid-binding agents.

The following might be considered as such agents by way of example:

inorganic condensation agents such as ammonia, alkali or alkaline earth hydroxides, alkali or alkaline earth carbonates or organic bases such as pyridine, tertiary amines (triethylamine), piperidine, alkali alcoholates, alkali acetates or also triethylphosphates. The alkali metals, in particular, involve sodium or potassium. But one can also work under phase transfer conditions (that means by adding one or several long-chain amines such as a benzyltributylammonium halogenide, a tetrabutyl-ammonium-halogenide or benzyl-triphenyl-phosphonium chloride).

In particular, when one uses halogen formic acid esters or halogen formic acid derivatives, one employs, as basic condensation agents, tertiary amines, alkali hydroxides, alkali acetates or alkali hydrogen carbonates.

The additionally present amino groups, for example, can contain a usual amino protection group. Such protection groups can be split solvolytically or in a hydrating manner after completion of the reaction.

Initial substances having general formula II or III, for example, can be obtained as follows.

1. By mixing a compound of formula VII or VIII:

with an aldehyde Ar-Alk'-CHO, where Alk has the meanings given and where Alk' is a linear or branched corresponding alkylene group with 0-8 C-atoms, reduction of the obtained Schiff's base in the usual manner and possibly introduction of the residues R₁, R₂ and R₅.

/3

2. By acylation of compounds of formula VII or VIII with a compound Ar-Alk-COHal, where Ar and Alk have the meanings given and where Hal signifies chlorine, bromine or iodine and possibly introduction of the residues R₁, R₂ and R₅.

Furthermore, one can obtain initial materials of formula II where n = 0 (CO is omitted) by mixing of a compound of formula IX:

wherein Hal signifies fluorine, chlorine or bromine with an amine having formula Ar-Alk-NH₂, where Ar and Alk have the meanings given practicably in the presence of a basic substance (tertiary amine) and possibly subsequent introduction of the R₁, R₂ and R₅ residues.

Initial substances of formula III can be obtained, for example, also as follows:

A compound of formula:

is in the usual manner mixed with phthalic acid anhydride (for example, in glacial acetic acid at 90°C, the resultant reaction product in which the 4-position free amino group is protected only by phthalyl residue is now nitrated in the known manner in the 3-position into the phthalyl group (for example, with smoking

nitrous acid in glacial acetic acid at 90 to 100°C). Then the phthalyl residue is split in the known manner (for example, with hydrazine hydrate) in an inert agent such as 1,2-dimethoxyethane and one gets the compound having formula:

In this compound, one can now introduce into the free amino group in succession the residues Ar-Alk-(CO)_n- and R₅ in the usual manner (for example, as specified in process b) and one can possibly separate the residue -COR₃ in the usual manner (replacement of -COR₃ with hydrogen).

The previously described mixing operations to make the initial substances are performed in the usual manner as described in example 1 or in analogy thereto. Introduction of the residues R₁, R₂ and R₅ is also accomplished in the customary fashion and as specified in the application (description).

Concerning Process b), Mixing a Compound of Formula IV with a Compound of Formula V or VI

Process b) is in a practical manner performed at temperatures of between 0 and 250°C, in particular, 20 to 140°C.

The following may be considered as solvents or suspension agents for this process: water, aliphatic alcohols (ethanol, propanol, butanol), aromatic hydrocarbons (benzene, xylene, toluene), lower aliphatic acid amides (dimethylformamide), alicyclic and cyclic saturated ethers (diethylether, dioxane), N-methylpyrrolidone, dimethylsulfoxide, sulfolane, tetramethylurea and mixtures of these agents.

Among condensation agents that can be considered for process b) in the case of reactions of a compound of formula IV with a compound of formula V, one might first of all mention, for instance, sodium acetate, sodium amide, alkali carbonates and tertiary amines. Possibly one can also use as condensation agents zinc chloride, phosphoroxy chloride, p-toluene sulfonic acid, iodine and the like.

The processes are performed in the presence of hydrogen, if one uses a compound of formula VI. As catalysts, looking at the usual hydration catalyst, one can consider preferably metallic hydration catalysts such as Raney nickel, platinum and palladium. But one can also employ alkali borhydride (NaBH_4), lithium borhydride, sodium cyanoborhydride.

Initial substances of formula IV, for example, can be obtained by means of the usual reduction of the corresponding nitro compounds (for example, those of formula VIII). This

reduction can, for example, be handled in the way indicated in connection with process a) and in the examples.

/4

Initial materials of formula V or VI are known.

The introduction of the residues R_1 , R_2 , R_4 and R_5 , including the group COR_3 according to process a) and/or b), is accomplished in the usual manner, for example, by means of the following reactions:

By means of alkylation or acylation:

In particular, this involves the acylation or alkylation of amino groups. Alkylation or acylation is accomplished, for example, by mixing with compounds of formula $R\text{-Hal}$, $ArSO_2OR$ and $SO_2(OR)_2$, where Hal is a halogen atom (in particular, chlorine, bromine, or iodine) and Ar is an aromatic residue (for example, a phenyl or naphthyl residue substituted by one or several low alkyl residues and where R contains the residues $C_1\text{-}C_6\text{-alkyl}$, $Ar\text{-}C_1\text{-}C_6\text{-alkyl}$, $Ar\text{-}C_1\text{-}C_6\text{-alkyl}$, where the $C_1\text{-}C_6\text{-alkyl}$ group in addition contains a further Ar residue or signifies Ar. Examples here are p-toluene sulfonic acid, $C_1\text{-}C_6\text{-alkylester}$, $C_1\text{-}C_6\text{-dialkylsulfate}$, $C_1\text{-}C_6\text{-alkylhalogenide}$ and the like. In the above-mentioned compounds, the aryl group can be substituted in each case corresponding to the meaning of Ar. The alkylation and acylation reaction is possibly performed by adding the usual acid-bonding agents such as alkali hydroxides, alkali carbonates, alkali hydrocarbonates, alkali hydrogen carbonates, earth alkali carbonates, earth alkali

acetates, tertiary amines (for example, trialkylamine as well as triethylamine), pyridine or also alkali hydrides at temperatures of between 0 and 200°C, preferably between 40 and 140°C in inert solvents or suspension agents. As solvents or dispersors, one can consider the following by way of example, aromatic hydrocarbons such as, for example, benzene, toluene, xylene; aliphatic ketones such as, for example, acetone, methylethylketone; halogenated hydrocarbons such as, for example, chloroform, carbon tetrachloride, chlorobenzene, methylene chloride; aliphatic ethers such as, for example, butylether; cyclic ethers such as, for example, tetrahydrofuran, dioxane; sulfoxides such as, for example, dimethylsulfoxide; tertiary acid amides such as, for example, dimethylformamide, N-methylpyrrolidone, hexamethylphosphoric acid triamide; aliphatic alcohols such as methanol, ethanol, isopropanol, amyl alcohol, tert.-butanol; cycloaliphatic hydrocarbons such as cyclohexane and the like. Aqueous mixtures of the mentioned solvents can also be used. One frequently works at the reflux temperature of the solutions or dispersors employed. Often, the alkylation reaction components are employed to excess. Alkylation can also be performed in the presence of tetralkylammonium salts (in particular, of the halogenides) in combination with alkali hydroxides at temperatures of between 0 and 100°C, preferably between 20 and 80°C in an aprotic solvent or also in chloroform.

or methylene chloride. The following, in particular, can be considered as aprotic solvents: tertiary amides (dimethylformamide, N-methyl-pyrrolidone, hexamethylphosphoric acid triamide), dimethylsulfoxide, acetonitrile, dimethoxyethane, acetone, tetrahydrofuran.

During acylation, for example, one introduces into the amino groups the group $-COR_3$, the group $-CO-C_1-C_6\text{-alkyl}$, $-CO-C_2-C_6\text{-alkenyl}$, $-CO-C_2-C_6\text{-alkinyl}$, the $C_1-C_6\text{-alkoxylcarbonyl}$ group or the following groups:

$-COAr$, $-CO-OAr$, $-CONH_2$, $-CONH-C_1-C_6\text{-alkyl}$, $-CON(C_1-C_6\text{-alkyl})_2$, $-CONHAr$, $-SO_2-C_1-C_6\text{-alkyl}$, $-SO_2Ar$, $-SO_2\text{-nitrophenyl}$. One proceeds in the known manner here, for example, one uses the corresponding acid halogenides (chlorides, bromides) such as, for example, Carb- $C_1-C_6\text{-alkoxyhalogenides}$ or corresponding anhydrides. The reaction temperatures are preferably between 20 and 120°C.

Possibly during alkylation or acylation, one can also proceed in the following manner: First of all, one uses the compound that is to be alkylated or acylated to make an alkali compound (sodium, potassium or also lithium salt, for instance) in that one mixes them in an inert solvent such as dioxane, dimethylformamide, benzene or toluene with an alkali metal, alkali hydride or alkali amide (in particular, sodium or lithium compounds) or butyl lithium at temperatures of between 0 and 150°C and then adds the alkylating agent.

In place of the listed alkylation and acylation agents, one can also employ other chemically equivalent substances customary in chemistry (see, for example, also L.F. and Mary Fieser, "Reagents for Organic Synthesis," John Wiley and Sons, Inc., New York, 1967, Vol. 1, pages 1303-4 and Vol. 2, page 471.

Existing acyl groups such as, for example, Carb-C₁-C₆-alkoxy groups, C₂-C₆-alkanoyl groups and similar groups can be separated solvolytically. Separation is accomplished in the known manner, for example, by saponification with acids (mineral acids such as hydrochloric acid, sulfuric acid, in particular, concentrated halogen hydrazides such as HBr/glacial acetic acid) or by means of basic substances (potash, soda, aqueous alkali solutions, alcoholic alkali solutions, aqueous NH₃) at temperatures of between 10 and 150°C, in particular, 20 to 100°C.

The invention-based compounds display a good antiepileptic effect, for example, in the maximum electric shock test (MES).

By way of example, looking at the above-mentioned experimental method at a dose of 6 mg/kg of body weight in a rat, one achieves a 50% inhibition of the spasms caused by electrical stimulation.

The lowest already-effective dose in the above-mentioned animal experiment is, for example:

2 mg/kg orally
0.5 m/kg intravenously.

The following can be considered by way of example as general dose range for the effect (animal experiment as above):

2-20 mg/kg orally, in particular, 10 mg/kg

0.5-5 mg/kg intravenously, in particular, 2 mg/kg.

/5

The direction of the effect deriving from the invention-based compounds can be compared to the effect of the known medication Diazepam, although the invention-based compounds offer a greater therapeutic range.

The invention-based compounds represent effective antiepileptics, in particular.

The pharmaceutical preparations generally contain between 10 and 100, preferably between 30 and 60 mg of the invention-based active component(s).

Administration can be accomplished in the form of tablets, capsules, pills, coated tablets, suppositories, ointments, gels, creams, powder, dusting powder, aerosols or in liquid form. The following might be considered by way of example for the liquid form of application: oily or alcoholic or aqueous solutions as well as suspensions and emulsions. Preferred forms of practical use are tablets that contain between 30 and 60 mg or solutions that contain between 0.1 to 5% by weight of active substances.

The individual dose of the invention-based active components can, for example, be as follows:

- a) in oral medications between 20 and 80 mg, preferably between 30 and 60 mg;
- b) in parenteral medications (for example, intravenously, intramuscularly between 5 and 20 mg, preferably between 8 and 16 mg).

- (The doses in each case refer to the free base). -

For example, one can recommend 3 times a day 1 to 3 tablets with a content of 30-60 mg of effective substance or, for example, in case of intravenous injection, 1 to 3 times daily, an ampule with a content of 3 to 5 ml with 8 to 16 mg of substance. In case of oral administration, the minimum daily dose, for example, is 90; the maximum daily dose in case of oral administration should not exceed 270.

For the treatment of dogs and cats, the individual oral dose is generally between 2 and 20 mg/kg of body weight; the parenteral dose is approximately between 1 and 5 mg/kg of body weight.

The medications can be used in agriculture by themselves or in a mixture with other pharmacologically active substances.

Examples

Example 1

2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)-1-ethoxycarbonylaminobenzol

Variant A

A suspension of 5.2 g (20 mmol) of 2-amino-5-(4-fluorobenzylamino)-nitrobenzol or 5.2 g (20 mmol) of 2-amino-4-(4-fluorobenzyl-amino)nitrobenzol in 100 ml of dioxane is hydrated at 55-60°C under standard pressure in the presence of 2 g of Raney nickel. After completion of hydrogen absorption, one filters the catalyst off under protective gas and one mixes the filtrate with 3.2 g (25 mmol) of di-isopropylethylamine. To the solution thus obtained, one allows to drip in while stirring and under protective gas atmosphere (for example, nitrogen) at 18-20°C a solution of 2.3 g (21 mmol) of chloroformic acid ethylester in 15 ml of dioxane. After addition has been completed, one stirs for 1 hour at room temperature and finally one allows to drop in, while stirring and with ice cooling, 10 ml of 6 N ethanolic hydrochloric acid. A colorless solid is gradually crystallized. One stirs for 2 hours at room temperature and one suctions the precipitated product off. After recrystallization from ethanol/ether, one gets 5.5 g (73% of the theoretical yield) of 2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)-1-ethoxycarbonylamino)-1-ethoxycarbonylamino-benzol as dihydrochloride in the form of colorless to slightly pink-colored crystals.

Melting point of dihydrochloride is 182-186°C.

Production of the Initial Substances

2-amino-5-(4-fluorobenzylamino)-nitrobenzol

A solution consisting of 25.9 g (100 mmol) of 2-amino-5-(4-fluorobenzylideneamino)-nitrobenzol in 250 ml of dioxane/methanol mixture (4:1) is mixed, while stirring, in portions with 5.7 g (150 mmol) of sodium tetrahydroboranate. After addition has been completed, one stirs for 2 hours at room temperature and one concentrates the reaction solution thereupon in a vacuum up to dryness. The remaining dark-red residue is absorbed in 100 ml of water and the resultant suspension is extracted four times with 200 ml each of dichloromethane. The combined organic phases are dried with sodium sulfate and are then concentrated in a vacuum. The remaining dark-red oil is crystallized from 100 ml of toluene. After drying in a vacuum, one gets 21.0 g (80% of the theoretical amount) of 2-amino-5-(4-fluorobenzylamino)-nitrobenzol as dark-red crystals.

Melting point 111-112°C.

2-amino-5-(4-fluorobenzylideneamino)nitrobenzol, for example, can be obtained as follows:

A solution consisting of 15.3 g (100 mmol) of 2-nitro-p-phenylenediamine and 13.6 g (110 mmol) of 4-fluorobenzaldehyde in 400 ml of xylene is heated in the presence of 0.5 g of an acidic ion exchanger (for example, Nafion) for 3 hours on the water separator under reflux. One filtrates hot from insoluble constituents and one allows the substance to stand overnight at room temperature. An orange-yellow solid is crystallized in the

process. It is suctioned off, it is washed again with a little bit of toluene and it is dried in a vacuum. One gets 22.0 g (85% of the theoretical amount) of 2-amino-5-(4-fluorobenzylideneamino)-nitrobenzol as orange-yellow crystals. /6

Melting point 136-139°C.

2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)-nitrobenzol

A solution consisting of 15.6 g (100 mmol) of 4-fluorobenzylamine and 20.2 g (200 mmol) of triethylamine in 150 ml of dimethylsulfoxide is heated while stirring and in a protective gas atmosphere for 30 hours to a temperature of 60-70°C. After the end of the reaction time, one distills the solvent off in a vacuum, one absorbs the residue in 500 ml of 0.5 N hydrochloric acid and one stirs intensively for 30 minutes at room temperature. The precipitated solid is suctioned off and is subjected to a hot vapor extraction with toluene. The product crystallizes after it is allowed to stand for 12 hours at 0-4°C out of the toluene phase and is then dried in a vacuum. One gets 22.2 g (85% of the theoretical yield). From the toluene phase after letting it stand for 12 hours, 2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)-nitrobenzol is crystallized as orange-yellow crystals.

Melting point 180°C.

Variant B

A suspension of 13.3 g (40 mmol) of 2-ethoxycarbonylamino-5-(4-fluorobenzylamino)-nitrobenzol in 150 ml of 1,2-dimethoxyethane is hydrated at 55-60°C under normal pressure in the presence of 2 g of Raney nickel. After the end of hydrogen absorption, one filters the catalyst off under protective gas and one concentrates the filtrate in a vacuum. One absorbs the remaining residue in 150 ml of ethanol and one allows to drip into the resultant solution, while stirring and in a protective gas atmosphere, 20 ml of 6 N ethanolic hydrochloric acid. After addition has been terminated, one keeps stirring for 1 hour, one suctions the precipitated solid off and one washes with ethanol. After drying in a vacuum, one gets 13.5 g (89% of the theoretical yield) of the mentioned compound in the form of colorless to slightly pink-colored crystals.

Melting point 186-189°C.

Production of Initial Substance

2-ethoxycarbonylamino-5-(4-fluorobenzylamino)-nitrobenzol, 39.8 g (120 mmol) of 2-ethoxycarbonylamino-5-(4-fluorobenzylideneamino)-nitrobenzyl (made from 33.8 g (150 mmol) of 5-amino-2-ethoxycarbonylamino-nitrobenzo and 19.2 g (155 mmol) of 4-fluorobenzaldehyde) are mixed, as indicated earlier, with 3.8 g (100 mmol) of sodium tetrahydridoboranate. After working it up properly, one gets 31.3 g (78% of theoretical yield) of 2-

ethoxycarbonylamino-5-(4-fluorobenzylamino)-nitrobenzol as dark-red crystals.

Melting point 85-87°C.

5-amino-2-ethoxycarbonylamino-nitrobenzol, for example, can be obtained as follows:

To a suspension of 142.1 g (0.4 mol) of 2-ethoxy-carbonylamino-5-phthalimido-nitrobenzol in 700 ml of 1,2-dimethoxyethane, one allows to drip, while stirring in boiling heat, 21.0 g (0.42 mol) of hydrazine hydrate and one allows the reaction to continue for 2 hours. After cooling down to room temperature, one filters off from the precipitated phthalhydrazide and one concentrates the dark-red filtrate in a vacuum to dryness. The remaining solid residue is recrystallized from about 150 ml of toluene. One gets 84.4 g of 5-amino-2-(ethoxycarbonylamino)nitrobenzol as dark-red crystals.

Melting point 105-107°C.

2-ethoxycarbonylamino-5-phthalimido-nitrobenzol can be obtained as follows, for example:

To a solution of 90.1 g (0.5 mol) of N-ethoxycarbonyl-p-phenylenediamine in 1.5 l of glacial acetic acid, while stirring and in a protective gas atmosphere at 90°C, one adds, by portions, 75.5 g (0.51 mol) of phthalic acid anhydride. After addition has been completed, one allows the reaction to continue for 60 minutes. Into the resulting suspension, one then drips

27.5 ml of smoking nitrous acid, and after addition has been completed, one allows the reaction to continue for 2 hours at 100°C. After cooling down to room temperature, the precipitated solid is filtered off and is washed neutrally several times with a total of 2.5 l of water. After drying in a vacuum, one gets 149.9 g of phthalimido compound as yellow crystals.

Melting point 215-216°C.

Example 2

2-amino-4-(4-trifluoromethylbenzylamino)-1-ethoxy-carbonylamino-benzol

Variant A

A suspension consisting of 9.3 g (30 mmol) of 2-amino-5-(4-trifluoromethylbenzylamino)-nitrobenzol is hydrated in analogy to Example 1 (Variant A) and is then mixed with 3.4 g (31 mmol) of chloroformic acid ethylester. One gets 5.8 g (45% of the theoretical yield) of the mentioned end product as dihydrochloride in the form of colorless to slightly pink-colored crystals.

Melting point: 159-162°C.

Variant B

/7

A suspension consisting of 65.2 g (170 mmol) of 2-ethoxycarbonylamino-5-(4-trifluoromethylbenzylamino)-nitrobenzol is hydrated in analogy to Example 1 (Variant B) and is worked up accordingly. One gets 52.2 g (72% of the theoretical yield) of

the mentioned end product as dihydrochloride in the form of colorless crystals.

Melting point: 160-162°C.

The corresponding initial substances are made in an analogous fashion as described in Example 1.

Example 3

2-amino-4-benzylamino-1-ethoxycarbonylamino-benzol

A suspension consisting of 12.6 g (40 mmol) of 5-benzylamino-2-ethoxycarbonyl-amino-nitrobenzol is hydrated in analogy to Example 1 (Variant B) and is worked up accordingly. One gets 52.2 g (72% of the theoretical yield) of the mentioned end product as dihydrochloride in the form of colorless crystals.

Melting point: 178-181°C.

Example 4

2-amino-4-(3,5-dichlorobenzylamino)-1-ethoxycarbonylamino-benzol

A suspension consisting of 15.5 g (50 mmol) of 2-amino-5-(3,5-dichlorobenzylamino)-nitrobenzol is hydrated in analogy to Example 1 (Variant A) and is mixed accordingly with 5.5 g (51 mmol) of chloroformic acid ethylester. One gets 10.8 g (51% of the theoretical yield) of the mentioned end product as dihydrochloride in the form of colorless to slightly pink-colored crystals.

Melting point: 134-136°C.

Example 5

2-amino-4-(3,5-dichlorobenzylamino)-1-propyloxy-carbonylamino-benzol

A suspension consisting of 15.5 g (50 mmol) of 2-amino-5-(3,5-dichlorobenzylamino)-nitrobenzol is hydrated in analogy to Example 1 (Variant A) and is mixed accordingly with 6.2 g (51 mmol) of chloroformic acid propylester. One gets 10.8 g of end product in the form of dihydrochloride. The latter forms colorless to slightly pink-colored crystals.

Melting point: 154-155°C.

Example 6

2-amino-4-(2-chlorobenzylamino)-1-(diethylcarbamoylamino)-benzol

A suspension consisting of 83.3 g (30 mmol) of 2-amino-5-(2-chlorobenzylamino)-nitrobenzol is hydrated in analogy to Example 1 (Variant A) and is mixed accordingly with 4.2 g (31 mmol) of N,N-dimethylcarbamoyl chloride. One gets 6.5 g of end product in the form of dihydrochloride. The latter forms colorless to slightly pink-colored crystals.

Melting point: 153-155°C.

Example 7

2-amino-4-(2,4-dichlorobenzylamino)-1-(dimethyl-carbamoylamino)-benzol

A suspension consisting of 31.2 g (100 mmol) of 2-amino-5-(2,4-dichlorobenzyl-amino)-nitrobenzol is hydrated in analogy to Example 1 (Variant A) and is mixed accordingly with 13.0 g (101

mmol) of N,N-dimethylcarbamoyl chloride. One gets 12.4 g of end product in the form of dihydrochloride. The latter forms colorless to slightly pink-colored crystals.

Melting point: 147-162°C.

Example 8

1,2-diacetylamino-4-(4-fluorobenzylamino)-benzol

9.4 g (30 mmol) of 4-(4-fluorobenzylideneamino)-N,N'-diacetyl-o-phenylenediamine are reduced in 250 ml of dioxane/methanol mixture (4:1) as described in Example 1 with 0.9 g (25 mmol) of sodium tetrahydridoboranate. The resultant free base is then directly converted into the hydrochloride with alcoholic hydrochloric acid. One gets 7.2 g of end product in the form of monohydrochloride. The latter forms colorless crystals.

Melting point: 165-168°C.

4-(4-fluorobenzylideneamino)-N,N'-diacetyl-o-phenylenediamine is, for example, obtained by mixing 8.3 g (40 mmol) of 4-amino-N,N'-diacetyl-o-phenylenediamine with 5.1 g (41 mmol) of 4-fluorobenzaldehyde (similar to the way this is described in Example 1). The yield is 11.0 g of yellow crystals.

Melting point 152-156°C.

Claims

/8

1. 1,2,4-triaminobenzol derivatives having general formula:

wherein the symbols R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, Ar and Alk have the following meanings:

R₁: hydrogen, C₁-C₆-alkyl, C₂-C₆-alkanoyl or the residue Ar;

R₂: hydrogen or C₁-C₆-alkyl;

R₃: C₁-C₆-alkoxy, NH₂, C₁-C₆-alkylamino, C₁-C₆-dialkylamino, amino, which is substituted by the residue Ar, C₁-C₆-alkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₂-C₆-alkinyl, the residue Ar or the residue ArO-;

R₄: hydrogen, C₁-C₆-alkyl, or the residue Ar;

R₅: hydrogen, C₁-C₆-alkyl, or the residue Ar;

Alk: A linear or branched alkylene group with 1-9 C-atoms that can be substituted by the Ar residue;

Ar: phenyl residue that is substituted by the residues R₆, R₇ and/or R₈ where these residues R₆, R₇ and R₈ are identical or equal and signify C₁-C₆-alkyl, C₃-C₇-cycloalkyl, hydroxy, C₁-C₆-alkoxy, C₂-C₆-alkanoyloxy, halogen, hydroxy, C₁-C₆-halogenalkyl, -CN, -NH₂, -NH-C₁-C₆-alkyl, -N(C₁-C₆-alkyl)₂, -CO₂H, -CO-C₁-C₆-alkyl, -CO-O-C₁-C₆-alkyl, -COAr, -CO-OAr, -CONH₂, -CONH-C₁-C₆-alkyl,

-CON(C₁-C₆-alkyl)₂, -CONHAr, -NH-CO-C₁-C₆-alkyl, -NHCO-Ar, NHCO-C₁-C₆-alkoxy, -NH-CO-OAr, -NHCO-NH₂, -NHCO-N(C₁-C₆-alkyl)₂, -NHCO-NHAr, -NH-SO₂-C₁-C₆-alkyl, -NH-SO₂Ar, -NH-SO₂-nitrophenyl, -SO₂-OH, -SO₂-C₁-C₆-alkyl, -SO₂-Ar, -SO₂-C₁-C₆-alkoxy, -SO₂-OAr, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-C₁-C₆-alkyl, -SO₂-N(C₁-C₆-alkyl)₂, -SO₂-NHAr, -SO₂-C₁-C₆-alkoxy;

n: 0 or 1;

and their pharmaceutically tolerable acid addition salts with the exception of compound 1-amino-2-carbethoxyamino-6-(2,4,6-trimethyl)-benzyl-amino)-pyridine and its hydrochloride.

2. Process for the production of 1,2,4-triaminobenzol derivatives having general formula:

wherein the symbols R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, Ar and Alk have the following meanings:

R₁: hydrogen, C₁-C₆-alkyl, C₂-C₆-alkanoyl or the residue Ar;
R₂: hydrogen or C₁-C₆-alkyl;

R₃: C₁-C₆-alkoxy, NH₂, C₁-C₆-alkylamino, C₁-C₆-dialkylamino, amino, which is substituted by the residue Ar, C₁-C₆-alkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₂-C₆-alkinyl, the residue Ar or the residue ArO-;

R₄: hydrogen, C₁-C₆-alkyl, or the residue Ar;

R₅: hydrogen, C₁-C₆-alkyl, or the residue Ar;

Alk: A linear or branched alkylene group with 1-9 C-atoms that can be substituted by the Ar residue;

Ar: phenyl residue that is substituted by the residues R₆, R₇ and/or R₈ where these residues R₆, R₇ and R₈ are identical or equal and signify C₁-C₆-alkyl, C₃-C₇-cycloalkyl, hydroxy, C₁-C₆-alkoxy, C₂-C₆-alkanoyloxy, halogen, hydroxy, C₁-C₆-halogenalkyl, -CN, -NH₂, -NH-C₁-C₆-alkyl, -N(C₁-C₆-alkyl)₂, -CO₂H, -CO-C₁-C₆-alkyl, -CO-O-C₁-C₆-alkyl, -COAr, -CO-OAr, -CONH₂, -CONH-C₁-C₆-alkyl, -CON(C₁-C₆-alkyl)₂, -CONHAr, -NH-CO-C₁-C₆-alkyl, -NHCO-Ar, NHCO-C₁-C₆-alkoxy, -NH-CO-OAr, -NHCO-NH₂, -NHCO-N(C₁-C₆-alkyl)₂, -NHCO-NHAr, -NH-SO₂-C₁-C₆-alkyl, -NH-SO₂Ar, -NH-SO₂-nitrophenyl, -SO₂-OH, -SO₂-C₁-C₆-alkyl, -SO₂-Ar, -SO₂-C₁-C₆-alkoxy, -SO₂-OAr, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-C₁-C₆-alkyl, -SO₂-N(C₁-C₆-alkyl)₂, -SO₂-NHAr, -SO₂-C₁-C₆-alkoxy;

/9

n: 0 or 1;

and their pharmaceutically tolerable acid addition salts with the exception of compound 1-amino-2-carbethoxyamino-6-(2,4,6-trimethyl)-benzyl-amino)-pyridine and its hydrochloride, characterized in that in the known manner, one introduces:

a) in a compound having formula:

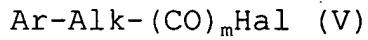
wherein R_1 , R_2 , R_5 , Alk, Ar and n have the meanings given or
in a compound having formula:

where X is hydrogen or the group $-COR_3$ and R_3 , R_4 , R_5 , Alk,
Ar and n have the meanings given,

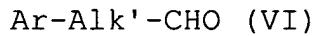
the nitro group is reduced to the amino group, one
introduces the group $-COR_3$ by means of acylation if the latter is
not present in initial substances II or III, and possibly after
or prior to the introduction of the group $-COR_3$ by means of
alkylation, arylation and/or acylation, one introduces the
residues R_1 , R_2 , R_4 and R_5 or mixes

b) a compound having formula:

where X is hydrogen or the group -COR₃ and R₁, R₂, R₃ and R₄ have the meanings given with a compound having the formula:



wherein Ar, -Alk and n have the meanings given and where Hal is chlorine, bromine or iodine or a compound having the formula:



where Ar has the meaning given and Alk' is a linear or straight alkylene group with 0-8 C-atoms,

whereby in the latter, the double bond of the obtained Schiff's bases is reduced to a simple bond where one introduces the residues -COR₃, R₁, R₂, R₄ as well as R₅ possibly by means of alkylation, arylation and/or acylation and possibly in the compounds obtained according to processes a) or b), one exchanges the residue R₃ for another residue in the context of the definition given for R₃ and converts the resulting compounds into acid addition salts.

3. Medication containing as active substance at least one 1,2,4-triaminobenzol derivative having the general formula:

/10

wherein the symbols R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, Ar and Alk have the following meanings:

R₁: hydrogen, C₁-C₆-alkyl, C₂-C₆-alkanoyl or the residue Ar;

R₂: hydrogen or C₁-C₆-alkyl;

R₃: C₁-C₆-alkoxy, NH₂, C₁-C₆-alkylamino, C₁-C₆-dialkylamino, amino, which is substituted by the residue Ar, C₁-C₆-alkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₂-C₆-alkinyl, the residue Ar or the residue ArO-;

R₄: hydrogen, C₁-C₆-alkyl, or the residue Ar;

R₅: hydrogen, C₁-C₆-alkyl, or the residue Ar;

Alk: A linear or branched alkylene group with 1-9 C-atoms that can be substituted by the Ar residue;

Ar: phenyl residue that is substituted by the residues R₆, R₇ and/or R₈ where these residues R₆, R₇ and R₈ are identical or equal and signify C₁-C₆-alkyl, C₃-C₇-cycloalkyl, hydroxy, C₁-C₆-alkoxy, C₂-C₆-alkanoyloxy, halogen, hydroxy, C₁-C₆-halogenalkyl, -CN, -NH₂, -NH-C₁-C₆-alkyl, -N(C₁-C₆-alkyl)₂, -CO₂H, -CO-C₁-C₆-alkyl, -CO-O-C₁-C₆-alkyl, -COAr, -CO-OAr, -CONH₂, -CONH-C₁-C₆-alkyl,

-CON(C₁-C₆-alkyl)₂, -CONHAr, -NH-CO-C₁-C₆-alkyl, -NHCO-Ar, NHCO-C₁-C₆-alkoxy, -NH-CO-OAr, -NHCO-NH₂, -NHCO-N(C₁-C₆-alkyl)₂, -NHCO-NHAr, -NH-SO₂-C₁-C₆-alkyl, -NH-SO₂Ar, -NH-SO₂-nitrophenyl, -SO₂-OH, -SO₂-C₁-C₆-alkyl, -SO₂-Ar, -SO₂-C₁-C₆-alkoxy, -SO₂-OAr, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-C₁-C₆-alkyl, -SO₂-N(C₁-C₆-alkyl)₂, -SO₂-NHAr, -SO₂-C₁-C₆-alkoxy;

n: 0 or 1;

or its pharmaceutically tolerable acid addition salts and possibly other additional process materials or carrier substances or diluents.

4. Process for the production of a medication, characterized in that at least one compound according to formula 1 with the inclusion of the compound 1-amino-2-carbethoxyamino-6-(2,4,6-trimethyl)-benzylamino)-pyridine and its hydrochloride with customary pharmaceutical carrier substances and/or diluents or other process materials is processed to form pharmaceutical preparations or is placed in a therapeutically usable form.

5. Use of compounds of formula I according to Claim 1 with the inclusion of the compound 1-amino-2-carbethoxy-amino-6-(2,4,6-trimethyl)-benzyl-amino)-pyridine and its hydrochloride for the production of medications.